



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : G01N 33/15	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/13012 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 2000 (09.03.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05980</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1999 (14.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 39 398.9 29. August 1998 (29.08.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): AVEN-TIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LOOS, Petra [DE/DE]; Hattersheimer Strasse 14, D-65779 Kelkheim (DE). HORLE, Brigitte [DE/DE]; Westenberger Strasse 46, D-65931 Frankfurt am Main (DE). MERKEL, Rüdiger [DE/DE]; Margarethen Strasse 15, D-Hochheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIGO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>

(54) Title: MINI-BASKET FOR ANALYZING ACTIVE SUBSTANCE RELEASE FROM A MEDICAMENT FORM

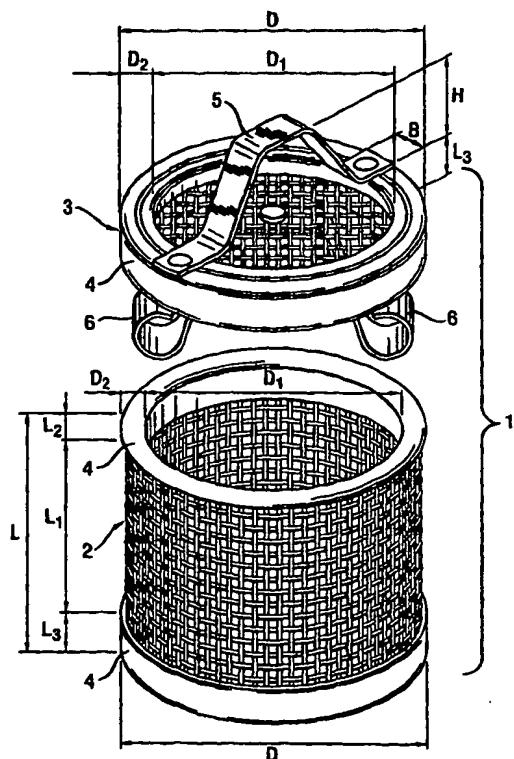
(54) Bezeichnung: MINI-BASKET ZUR UNTERSUCHUNG DER WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS EINER ARZNEIFORM

(57) Abstract

Disclosed is a device for in vitro active substance release from a solid medicament form, consisting of a mini-basket with a bottom and a top part, wherein the bottom part (mini-basket) and the top part (lid) of the mini-basket are made of a screen fabric and the top part (lid) has a handle on the outer side. The bottom part (mini-basket) is connected to the top part (lid) by one or more fixing clips. The invention can be used in a paddle agitator and/or a continuos flow cell. Also disclosed are methods for in vitro active substance release from a solid medicament form by testing in an acid release medium and subsequently by increasing pH.

(57) Zusammenfassung

Es ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform beschrieben, die aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil besteht, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe sind und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist. Der untere Teil (Körbchen) ist über eine oder mehrere Befestigungsklammen mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden. Die Vorrichtung findet in einer Blattrührer-Apparatur und/oder einer Durchflußzelle Verwendung. Ebenfalls beschrieben sind Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Mini-Basket zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform

5 Im Folgenden wird eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem neuen Mini-Basket und deren Verwendung beschrieben.

Während der Entwicklung einer Arzneiform werden Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels u.a. durch in vivo und in vitro Untersuchungen geprüft. Dabei kommt den in vitro Untersuchungen besondere Bedeutung zu, da sie oftmals in der Lage sind, kleinere Veränderungen der Arzneiform, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit (und damit auf die Arzneimittelsicherheit) haben können, aufzuzeigen. Durch in vitro Freisetzunguntersuchungen kann die galenische Formulierung unter Reduktion aufwendiger kosten- und zeitintensiver in vivo Studien optimiert und die Qualität der hergestellten Chargen während der Entwicklung, der Lagerung und der Produktion kontrolliert werden (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Ein Vergleich der erhaltenen in vitro Daten mit in vivo Studien kann zu einer Reduktion der Prüfungen an Menschen bzw. Tieren führen, da Rückschlüsse auf das in vivo Verhalten bei späteren Mustern möglich sind.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption und damit für die Bioverfügbarkeit ist die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Die Arzneibücher beschreiben zu diesem Zweck einige offizielle in vitro Freisetzunguntersuchungsmethoden mit den dazugehörigen bekannten Apparaturen. So wird zur Bestimmung der Freisetzung von Wirkstoffen aus festen Arzneiformen - wie Tabletten, Kapseln, Pellets, oder Zäpfchen - die Blattrührer-, Drehkörbchen- oder Durchflußzellen-Apparatur verwendet. Erstere sind

geschlossene Systeme, bei denen sich die zu prüfende Arzneiform entweder in dem zur Apparatur gehörenden zylindrischen Gefäß oder im Drehkörbchen selbst befindet und der Blattrührer bzw. das Drehkörbchen der Agitation dienen. Die

- 5 Durchflußzellen-Apparatur kann als geschlossenes (Rückfuhr des Freisetzungsmediums) oder offenes System (Zufuhr frischen Freisetzungsmediums) verwendet werden. Zu festgelegten Zeitpunkten wird Prüfflüssigkeit entnommen und der darin gelöste Arzneistoff bestimmt. Diese genannten Apparaturen, Blattrührer-Apparatur, Drehkörbchen-Apparatur und Durchflußzelle, sind aus dem Europäischen
10 Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 bis 139 oder auch aus dem Amerikanischen Arzneibuch, The United States Pharmacopoeial Convention Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, MD, Seiten 1791 bis 1799 (USP 23/NF 18) bekannt.

Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind überzogene oder

- 15 nichtüberzogene Arzneiformen, bei denen die Freisetzungsgeschwindigkeit oder der Ort der Freisetzung gezielt verändert wird. Daneben gibt es noch magensaft-resistente Arzneiformen, die im Magensaft beständig sind und den Wirkstoff im Darmsaft freisetzen. Sofern der Wirkstoff im Freisetzungsmedium gut löslich ist, können diese Arzneiformen mit den zuvor erwähnten Apparaturen (Blattrührer- und
20 Drehkörbchen-Apparatur) nach entsprechendem Validierungsaufwand geprüft werden. Eventuell wird dabei auch die Durchflußzelle zu Hilfe genommen, besonders wenn Profile der Freisetzung aufgenommen werden sollen. Die sogenannten Sink-Bedingungen sollten während des Versuches eingehalten werden, d.h. die Konzentration des zu prüfenden Wirkstoffs im Freisetzungsmedium
25 sollte 30% der Sättigungskonzentration nicht überschreiten.

Die Untersuchung der *in vitro* Wirkstofffreisetzung von Arzneiformen mit im Freisetzungsmedium schwerlöslichen Arzneistoffen kann im Gegensatz zu den vorherigen Ausführungen in der bekannten Blattrührer- und Drehkörbchen-Apparatur
30 problematisch werden, da aufgrund des begrenzten Volumens die Freisetzung von der Löslichkeit des Wirkstoffs gesteuert sein kann und nicht von der Freigabe aus der Arzneiform. Abhilfe kann in diesem Fall die bekannte Durchflußzelle (als offenes

System) schaffen, die kontinuierlich frisches Freisetzungsmittel nachführt. Sofern die den schwerlöslichen Wirkstoff enthaltene Arzneiform nicht magensaft-resistant überzogen ist, ist die Verwendung der Durchflußzelle eine elegante Methode, um

- 5 Freisetzungsmittelprofile von Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung aufzuzeigen. Magensaft-resistant überzogene Arzneiformen müssen allerdings vor der eigentlichen Prüfung auf Wirkstofffreisetzung auf die Integrität des Überzuges geprüft werden, d.h. vorgeschaltet ist ein Untersuchungsschritt in einem sauren Freisetzungsmittel. Soll die Untersuchung mit der Durchflußzelle erfolgen, kann
10 innerhalb der ersten gesammelten Fraktionen ein pH-Gefälle entstehen, das die Ergebnisse verfälschen kann.

Bei einer magensaft-resistanten Arzneiform kann es sich z.B. um eine Kapsel handeln, die den Wirkstoff eingeschlossen in sogenannten Pellets enthält. Diese

- 15 Pellets können magensaft-resistant überzogen sein, d.h. sie sollen den Wirkstoff erst bei höheren pH-Werten freisetzen, wie sie während der Passage durch den Darmtrakt vorliegen. In der Konsequenz sind diese Pellets bei ansteigenden pH-Werten immer weniger stabil, d.h. sie setzen den Wirkstoff in Freisetzungsmitteln mit höheren pH-Werten relativ schnell frei. Eine Diskriminierungsfähigkeit zwischen
20 kleineren Formulierungsunterschieden kann unter Umständen nicht mehr möglich sein. Ist gleichzeitig der Wirkstoff in Medien mit niedrigeren pH-Werten nur schwer löslich, weist in diesem Fall das Ergebnis nicht auf die Freisetzung aus der Arzneiform hin, sondern ist gesteuert durch die Löslichkeit des Wirkstoffs. Ein Freisetzungsmittel mit hohem pH-Wert kann dieses zwar umgehen, kann aber
25 aufgrund der zuvor geschilderten Schwierigkeit (geringe Diskriminierungsfähigkeit) nicht verwendet werden.

Ein Freisetzungsmittel mit mittlerem pH-Wert, angewendet in der bekannten Durchflußzellen-Apparatur, kann einerseits zwischen unterschiedlichen

- 30 Formulierungen diskriminieren; andererseits auch durch Zufuhr frischen Mediums unter Umgehung der Löslichkeitsproblematik eine Freisetzungsmitteluntersuchung ermöglichen. Aus DE 29 42 129 A1 ist ein Verfahren bekannt, bei dem die

Auflösekammern von mindestens zwei Durchflußzellen miteinander verbunden sind.

Damit soll erreicht werden, daß ein gesteuerter Übertritt von Auflösemedium mit Arzneistoffpartikeln oder Arzneiformen von einer Zelle zur nächsten möglich ist. Als

5 Schwierigkeit erweist sich in diesem speziellen Fall allerdings die Untersuchung der Magensaftresistenz. Aufgrund des pH-Gefälles in der ersten basischen Fraktion nach zuvor erfolgter Durchführung mit einem sauren Medium (saure Restflüssigkeit befindet sich zwangsweise noch im Schlauchsystem der Apparatur) fällt der Wirkstoff aus und kann nicht vollständig analysiert werden.

10

Ziel der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung zu entwickeln, mit der diese Nachteile ausgeräumt werden.

Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus

15 einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.

20 Es werden feste Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Pellets, Zäpfchen, oder bevorzugt magensaft-resistente Arzneiformen der Untersuchung unterworfen. Der Deckel wird auf der Innenseite durch eine oder mehrere, bevorzugt eine bis drei, besonders bevorzugt eine Befestigungsklammer oder andere Vorrichtungen formschlüssig auf der Oberseite des Körbchens festgehalten, u.a. damit das Mini-

25 Basket bündig in die bekannten Durchflußzellen (Typ A und Typ B (siehe Europäisches Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 - 139 bzw. auch andere Arzneibücher) eingepaßt werden kann. Die Befestigungsklammer ist z.B. auf der Innenseite des Deckels mittig angebracht, z.B. angeschweißt, ohne das Drahtgewebe zu verkleinern. Auch andere Befestigungsklammern aus Metall sind

30 möglich, beispielsweise am Rand des Deckels angebracht oder Befestigungsklammern ohne Mittelstück. Das Körbchen aus verschweißtem Drahtgewebe ist zu einem Zylinder geformt, dessen Ober- und Unterkante von

einem schmalen Metallband umschlossen sind. Das Drahtgewebe, das z.B. aus rostfreiem Stahl besteht, kann – je nach Prüfflüssigkeit – auch mit einem geeigneten Material (z.B. Gold) beschichtet sein, um zu gewährleisten, daß diese Teile nicht mit der zu testenden Zubereitung oder der Prüfflüssigkeit reagieren oder das Verhalten beeinflussen. Die Ausrichtung des Drahtgewebes ist beliebig, d.h. vertikal/horizontal oder auch diagonal, bevorzugt jedoch vertikal/horizontal.

Die Abmaße des Mini-Baskets können je nach der gewählten in vitro

10 Freisetzung untersuchung variieren. Nachfolgende Angaben entsprechen ungefähren Werten. Die Höhe ist generell frei wählbar, je nach Durchflußzelle beträgt die max. Höhe des Mini-Baskets 35 bzw. 50 mm. So kommen beispielsweise in Frage Körbchen mit einer Höhe von L (Gesamthöhe) = 10 mm bis 40 mm, bevorzugt = 20 mm, L₁ (Höhe des Drahtgewebes) bevorzugt = 16 mm, L₂ (Höhe des Metallbandes oben) bevorzugt = 1 mm, L₃ (Höhe des Metallbandes unten) bevorzugt = 3 mm und einem Durchmesser von D (Gesamtdurchmesser des Bodens) = 11,5 mm bis 22,6 mm, bevorzugt 11,9 mm (Durchflußzelle Typ B) und 22,5 mm (Durchflußzelle Typ A), besonders bevorzugt = 22,5 mm (d.h. bündig entsprechend dem Durchmesser der gewählten Durchflußzelle), D₁ (Durchmesser des Drahtgewebes) bevorzugt = 16,5 mm, D₂ (Durchmesser/Breite des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm, ferner Deckel deren Durchmesser dem des Körbchens und deren Höhe der Breite des Metallbandes L₃ (Höhe des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm entspricht. Die Größe und das Material des Griff kann verschieden sein, steht jedoch im Einklang mit der/dem des Mini-Baskets. Die Art des Griff ist so 25 ausgestaltet, daß das Mini-Basket leicht aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsausrüstung herausgehoben werden kann. Beispielweise kommen Bügel, Henkel, Knopf, Stab oder Öse in Frage, aber auch eine Kombination Stab – Öse ist denkbar, bevorzugt ist jedoch der Bügel. Die Befestigung des Griff am Deckel, mittig oder auch am Deckelrand (Metallband), sollte möglichst ohne 30 Verkleinerung der Drahtgewebefläche erfolgen. Der Griff kann beispielsweise am

Deckel angeschweißt, angeschraubt oder angenietet sein, wobei letztere Befestigungsformen auch die Befestigungsklammer mit einbeziehen kann.

5 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figur 1 dargestellt und wird im folgenden näher beschrieben:

Das Mini-Basket (1), dessen Abmaße bevorzugt so gewählt sind (siehe vorletzter Absatz), daß es je nach zu verwendender in vitro Freisetzungsumtersuchung in die entsprechenden Apparaturen (z.B. Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzellen Typ A oder Typ B) bündig eingebracht werden kann, besteht aus einem unteren Teil (Körbchen) (2) und aus einem oberen Teil (Deckel) (3), deren Abmessungen durch die gewählte(n) in vitro Freisetzungsmethode(n) und der/die damit verbundene(n) Größe(n) der Apparaturen bestimmt sind. Das Körbchen (2) ist aus verschweißtem Drahtgewebe und zylinderförmig ausgebildet. Die Drahtstärke des Drahtgewebes (d) kann beispielsweise 0,1 bis 0,3 mm, bevorzugt 0,2 bis 0,3 mm und besonders bevorzugt 0,254 mm betragen. Die lichte Maschenweite ist in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Arzneiform von 0,1 mm bis zum Durchmesser der zu untersuchenden Partikel wählbar, bevorzugt 0,2 bis 1 mm, besonders bevorzugt 0,55 mm. Ober- und Unterkante des Körbchens (2) und die Kante des Deckels (3) sowie die Ränder der Bodenplatte des Körbchens und der Oberseite des Deckels sind von einem schmalen Metallband (4), vorzugsweise aus demselben Material wie das Drahtgewebe, umschlossen. Der Rand des Deckels (3) schließt mit dem oberen Rand des Körbchens (2) bündig ab. Zusätzlich werden Deckel (3) und Körbchen (2) durch eine Befestigungsklammer (6), die u.a. die Breite des Metallbandes haben kann, formschlüssig zusammengehalten, ohne daß diese das Drahtgewebe verkleinern. Der Deckel (3) ist mit einem Bügel (5) aus demselben Material versehen. Der Bügel dient zum Herausheben des Mini-Baskets aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsumtersuchung. Die Maße des am Deckel befestigten Bügels oder auch der anderen Griffe können beliebig variieren, bevorzugt ist im Fall des Bügels eine Höhe von 4 mm und eine Breite von 2 mm.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform (z.B. Tabletten, Kaps In, Pellets), bevorzugt magensaftresistenter Pellets, durch Prüfung in saurem Freisetzungsmittel und anschließend

5 bei höherem pH, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket, wie oben beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmittel auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Griffes aus dem Gefäß der bekannten Blattrührer-Apparatur hebt, in eine
10 bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Das Körbchen ist so konstruiert, daß es bündig in die Zelle paßt und das Prüfmedium durch die Maschen strömen kann.

Eine weitere Ausgestaltung des Mini-Baskets unterscheidet sich durch einen auf die

15 Abmessungen des Körbchens modifizierten oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt (z.B. angeschweißt) ist und die ein oder mehrere, bevorzugt ein bis drei Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen festhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, vergleichbar der im Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seite 137
20 beschriebenen Drehkörbchen-Apparatur. Dabei entspricht das neuartige Mini-Basket mit Ausnahme des Deckels der zuvor angegebenen Beschreibung. Ein Betrieb ähnlich der bekannten Drehkörbchen-Apparatur ist damit möglich.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung

25 aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmittel und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket mit Stab, wie im letzten Absatz beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmittel auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-
30 Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte mit Stab durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff, wie oben beschrieben, ersetzt, mit Hilfe des Griffes in eine bekannte Durchflußzelle einbringt

und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Somit ist es möglich, daß die zu untersuchende Arzneiform ebenfalls in der Drehkörbchen-Apparatur und anschließend in der Durchflußzelle zu untersuchen.

5

Unter Verwendung des Mini-Baskets können also die Vorteile unterschiedlicher Systeme zur Prüfung der *in vitro* Wirkstofffreisetzung aus komplizierteren festen oralen Arzneiformen genutzt werden. In einem Analysengang kann die Wirkstofffreisetzung durchgeführt werden, deren Ergebnisse die

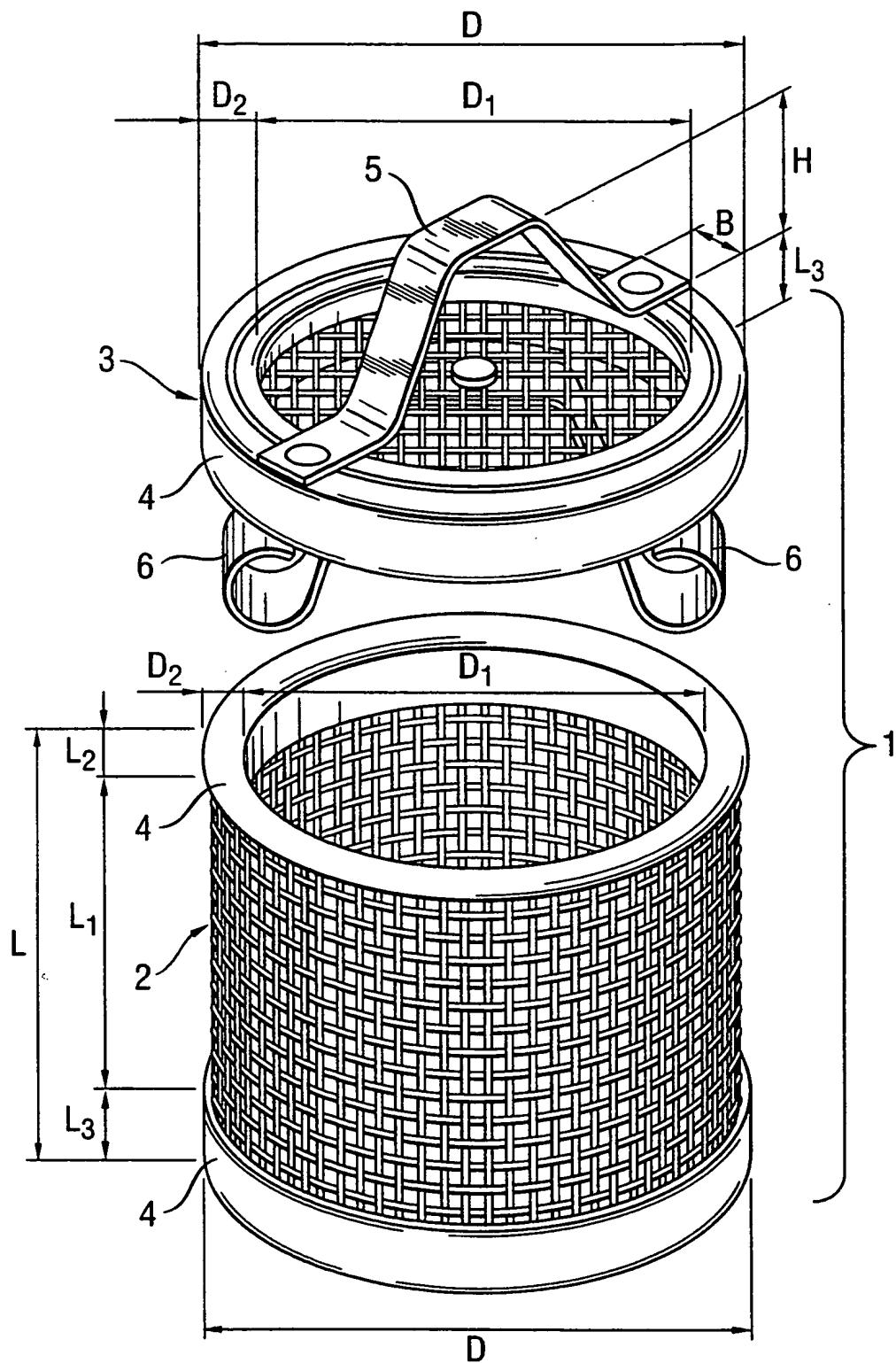
10 Arzneimittelsicherheit erhöhen kann.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.
5
2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) über eine oder mehrere Befestigungsklammern mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden ist.
10
3. Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) über eine Befestigungsklammer mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden ist.
15
4. Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Entnahmeverrichtung ein Bügel ist.
- 20 5. Verwendung einer Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in einer Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzelle.
6. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmittel und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man die feste Arzneiform enthaltene Mini-Basket der Ansprüche 1 bis 4 in ein Gefäß einer bekannten Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmittel auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Griffes aus dem Gefäß der bekannten Blattrührer-Apparatur hebt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.
25
30

7. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmittel und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltene Mini-Basket bestehend aus einem unteren Teil (Körbchen) aus Drahtgewebe und einem oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt ist und die ein oder mehrere Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen und den Deckel formschlüssig zusammenhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmittel auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff ersetzt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.

1 / 1

***Fig. 1***

THIS PAGE BLANK (USPTO)